

⑮ Int. Cl.⁹
C 07 D 405/04

識別記号
2 3 9

庁内整理番号
6742-4C

⑬ 公開 平成2年(1990)3月8日

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全5頁)

⑭ 発明の名称 ピリミジン誘導体の製法

⑰ 特 願 昭63-221306

⑱ 出 願 昭63(1988)9月6日

⑲ 発 明 者 佐 藤 正 大分県佐伯市野岡11772番地の81
⑲ 発 明 者 綿 森 宜 行 東京都板橋区前野町2-25-5-102
⑲ 出 願 人 株 式 会 社 興 人 東京都港区新橋1丁目1番1号

明 細 書

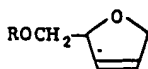
1. 発 明 の 名 称

ピリミジン誘導体の製法

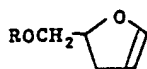
2. 特 許 請 求 の 範 囲

1. 式 [I] で表される 2, 5-ジヒドロフラン誘導体を遷移金属錯体を触媒として異性化させて得られる式 [II]

[I]

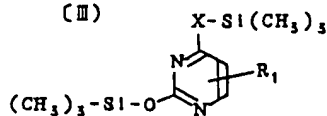


[II]



(式中 R はベンゾイル基又はベンジル基を示す。)
で表わされる 2, 3-ジヒドロフラン誘導体と、
式 [III]

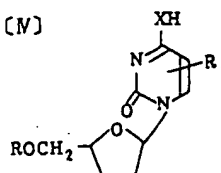
[III]



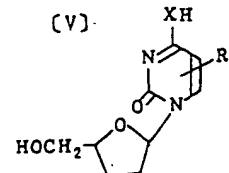
(式中 X は O 原子または NH 基を、R1 は H 原子、
ハロゲン原子又はメチル基を示す。)

で表わされるピリミジン系化合物とを反応させた
後、トリメチルシリル基を除去して式 [IV] で表
される化合物とし、更に保護基をはずすことを特
徴とする式 [V]

[IV]



[V]



(式中 R は式 [I] と、R1、X は [III] と同じ。)

で表わされるピリミジン誘導体の製法。

2. 式 [II] で表わされる 2, 3-ジヒドロフラン
誘導体と、式 [III] で表わされるピリミジン
系化合物とを反応させた後、トリメチルシリル基
を除去して式 [IV] で表される化合物とし、次い
で保護基をはずすことを特徴とする式 [V] で表
わされるピリミジン誘導体の製法。

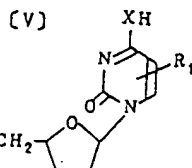
3. 式 [II] で表わされる 2, 3-ジヒドロフラン
誘導体と、式 [III] で表わされるピリミジン
系化合物とを反応させた後、トリメチルシリル基
を除去することを特徴とする式 [IV] で表わされ

るピリミジン誘導体の製法。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は式[V]



(式中XはO原子又はNH基を、R₁はH、ハロゲン原子又はCH₃基を示す。)

で表わされるピリミジン誘導体の新規な製法に関する。更に詳しくは、抗レトロウイルス(リンパ節関連ウイルス又はヒトTリンパ退向性ウイルス、HTLV III/LAV)活性を有するダイデオキシヌクレオシドなどの製法に関する。

(従来技術)

従来式[V]で表わされるピリミジン誘導体の製法としては

(1) デオキシヌクレオシドを出発物質とし、3'位を置換した後還元する方法(例えば、J.Org.

Chem.1967,32,817、Bioorg.Chim.1983,9,52,Synth.Comm.1985,15,401等)

(2) ヌクレオシドを出発物質とし、例えば2',3'位をハロアセトキシ体とし、次いで2',3'-ダイデヒドロ-2',3'-ダイデオキシ体に変換後、還元する方法(例えばChem.Pharm.Bull.1974,26,6517,J.Org.Chem.1979,44,1404、特開昭52-27780号等)

(3) ピリミジン誘導体のトリメチルシリル化合物と、2-ハロテトラヒドロフラン-2-メタノール類を縮合する方法(Khim.Geterotskl.Soedin.1982,101)等の方法が公知である。

(発明が解決しようとする課題)

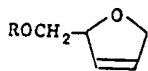
しかしながら、このような従来の製法は出発物質が高価であったり、製造工程が長く、操作が煩雑であったり、更に、収率的にも満足すべきものでなかった。

(課題を解決するための手段)

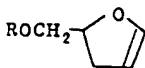
本発明者は、かかる欠点を克服すべく鋭意研究の結果、完成したものである。即ち、本発明は式

[I]で表わされる2,5-ジヒドロフラン誘導体を遷移金属錯体を触媒として異性化させて得られる式[II]

[I]

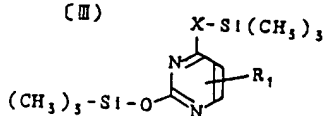


[II]



(式中Rはベンゾイル基又はベンジル基を示す。)で表わされる2,3-ジヒドロフラン誘導体と、式[III]

[III]

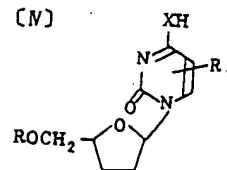


(式中XはO原子またはNH基を、R₁はH原子、ハロゲン原子又はメチル基を示す。)

で表わされるピリミジン系化合物とを反応させた後、トリメチルシリル基を除去して式[IV]

以下余白

[N]



(式中Rは式[I]の場合と、X、R₁は式[III]の場合と同じ。)

で表される化合物とし、更に保護基をはずすことを特徴とする式[V]で表わされるピリミジン誘導体の製法に関する。

本発明において前記式[II]で表される2,3-ジヒドロフラン誘導体は文献未記載の化合物であるが、式[I]で表わされる公知の2,5-ジヒドロフラン誘導体を遷移金属錯体存在下に異性化反応させることにより製造することができるものである。

前記の異性化反応に使用される遷移金属錯体としてはジクロロビス(ベンゾニトリル)パラジウム、ビス(ジクロロシクロヘキセンパラジウム)等が好適に用いられる。また反応は溶媒の存在下に若干高められた温度置ましくは70~120℃

で実施される。

又、本発明において式〔Ⅲ〕で表わされるピリミジン誘導体としては例えばシトシン、ウラシル、チミンあるいはこれらの5-位または6-位に²⁰⁰クロロ、ブロモ、ヨード等のハロゲン原子またはメチル基で置換したものをトリメチルシリル化したものが挙げられるがこれらに限定されるものではない。

2, 3-ジヒドロフラン誘導体と、式〔Ⅲ〕で表わされるピリミジン誘導体との反応は、溶媒の存在下で種々の触媒を使用することにより実施される。この反応において使用される溶媒としてはジオキサン、クロロホルム、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等の非プロトン性溶媒が挙げられるが中でもジクロロエタン、アセトニトリル、ジオキサンが特に好ましい。

又、この反応において使用される触媒としては塩酸等の鉱酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸、 SnCl_4 、 ZnCl_2 、 AlCl_3 、 BF_3

$\text{O}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ 等のルイス酸、あるいは低級トリアルキル、ピリジン等の第3級アミンの塩等が挙げられ、式〔Ⅲ〕で表わされるピリミジン誘導体に対して0.5～1.5倍モル量程度とするのが好ましい。

又、反応条件のうち温度は室温より若干高い温度、例えば50～70℃で実施され、又、反応時間は反応温度その他の反応条件によって異なるが、通常1～10時間程度である。

反応後、反応生成物は水及び/又は炭素原子が1～3の低級アルコールを加えることにより、トリメチルシリル基を除去した後、必要により酸性にして水に溶解させ、次いでアルカリ性にした後例えばクロロホルム、酢酸エチル等の有機溶媒を用いた抽出法、エタノール、エタノール/エーテル等の有機溶媒溶液からの結晶化等により単離することができる。

このようにして得られる生成物、即ち、式〔Ⅳ〕で表わされる化合物は通常シス、トランス(D, L)体の混合物として取得されるが、これらは常

法により、例えば再結晶法、クロマトグラフィによる処理によって分離することができる。

以上のようにして得られた式〔Ⅳ〕で表わされる化合物は、アンモノリシス、メタノリシス、加水分解、水素添加など常法により保護基、即ち、式〔Ⅳ〕のRをはずすことができ、式〔Ⅴ〕で表わされるピリミジン誘導体を得ることができる。

この際、前記保護基Rをはずす操作は前記のシス体、トランス体の分離前でも分離後でも何れの段階でもよい。

(実施例)

以下実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが本発明はこれらに限定されるものではない。

参考例1

式〔Ⅰ〕によって表わされる化合物の一種2, 5-ジヒドロフラン-2-メタノールベンゾエイト2g、ジクロロビス(ベンゾニトリル)パラジウム0.1gをベンゼン10mlに溶解し、80℃で overnight 攪拌した。反応終了後冷却し、溶媒を除去後減圧下で濃縮し、残渣を分溜することにより

2, 3-ジヒドロフラン-2-メタノールベンゾエイト0.8gを得た。

この物質の沸点(0.5mmHg)は93～100℃であった。

実施例1

4-アミノ-2-(1H)-ピリミジノン1.1gとヘキサメチルジシラゼン及び少量の硫酸アンモニウムとを反応させて得られたN-(トリメチルシリル)-2-[(トリメチルシリル)オキシ]-4-ピリミジナミンと、2, 3-ジヒドロフラン-2-メタノールベンゾエイト2gをジクロロエタン50mlに溶解し、次いで、塩化第二スズ0.6mlを添加し、室温で5時間攪拌した。反応終了後水を加え、水層のpHを1にし水層を分取した後、水層をカセイソーダ溶液でpHを12とし、クロロホルムを加え、クロロホルム層を分取し、水洗、芒硝乾燥後減圧下で濃縮した。残渣をエタノール/エーテル溶液から結晶化することにより式〔Ⅳ〕で表わされる化合物の一種である4-アミノ-1-[テトラヒドロ-5-(β

ンゾイルオキシ)メチル]-2-フラニル]-2
(1H)-ピリミジノン1.9gを得た。

本化合物はシス体、トランス体(D、L)の混
合物であり、シリカゲルカラム(CHCl₃-Et
OH=20:1)を用いて処理することによりシ
ス体とトランス体に分離され、塩化水素ガスを導
入し塩酸塩として結晶を取得した。更に、エタノ
ール/エーテル溶液から再結晶により精製した。
得られた塩酸塩のうち、

トランス体は

融点: 167℃(着色、Soften)
~239℃(dec.)

TLC(CHCl₃:MeOH=3:1)
Rf=0.73

UV: λ(MAX) 275, 230nm

¹H-NMR(DMSO-d₆)

δ: 1.7~2.4(4H)、4.3(2H)
、4.8(1H)、6.0(1H)、6.1(1
H)、7.4~8.1(5H)、8.7(1H)、
9.8(1H)

C: 54.56, H: 5.05, N: 1
1.76

式による計算値は

C: 54.63, H: 5.16, N: 1
1.94

実施例2

実施例1により分離取得したシス-4-アミノ-
1-[テトラヒドロ-5-(ベンゾイルオキシ)
メチル]-2-フラニル]-2(1H)-ピリミ
ジノン0.5gをメタノール/ナトリウムメチラ
ート溶液に加え、30分間還流した。反応終了後、
塩酸を加えて酸性とし、減圧下で濃縮した。残渣
を少量の水に溶解し、エーテルで洗浄後苛性ソー
ダ水溶液を加えて中和し、減圧下で濃縮した。残
渣をエタノールで抽出しエタノール/エーテル溶
液から結晶化することにより式[V]により表わ
される化合物の一種であるシス-4-アミノ-1-
[テトラヒドロ-5-(ヒドロキシメチル)-
2-フラニル]-2(1H)-ピリミジノンを得た。更に、エタノール-ベンゼン溶液から再結

又、元素分析値は(C₁₆H₁₇N₃O₄・HClと
して)

C: 54.56, H: 5.14, N: 1
1.67

式による計算値は

C: 54.63, H: 5.16, N: 1
1.54

又、シス体は

融点: 170℃(着色、Soften)
~240℃(dec.)

TLC(CHCl₃:MeOH=3:1)

Rf=0.75

UV: λ(MAX) 275, 230nm

¹H-NMR(DMSO-d₆)

δ: 1.7~3.4(4H)、4.5(2
H)、4.8(1H)、6.0(2H)、7.4
~8.1(5H)、8.7(1H)、9.8(1
H)

又、元素分析値は(C₁₆H₁₇N₃O₄・HClと
して)

品により精製した。得られた物質のデータは以下
のとおり。

融点: 182℃~218℃

TLC(CHCl₃:MeOH=3:1)

Rf=0.50

UV: λ(MAX, MeOH) 274nm

¹H-NMR(DMSO-d₆)

δ: 1.7~2.3(4H)、3.5~3.
8(2H)、4.0(1H)、5.0(1H)、
5.7(1H)、6.0(1H)、9.7.1~7.
2(2H)、7.9(1H)

実施例3

5-メチル-2,4(1H,3H)-ピリミジ
ンジオン1.26gと、ヘキサメチルシラザン
とを反応させて得られた2,4-ビス[(トリメ
チルシリル)オキシ]-5-メチルピリジンと、
2,3-ジヒドロフラン-2-メタノールベンゾ
エイト2gをジクロロエタン50mlに溶解し、
次いで、塩化第二スズ0.6mlを添加し、室温
で5時間攪拌した。反応終了後水を加え、次いで

カセイソーダ溶液により処理した後、クロロホルムを加え有機層を抽出した。有機層は芒硝にアンモニア飽和メタノールを加え、0℃で3日間放置した。この液を減圧下で溶媒を留去し、クロロホルム・水を加え、水層を抽出し、減圧下に濃縮・乾固した。残渣を無水エタノール溶液から結晶化することにより式[V]で表わされる化合物の一種である5-メチル-1-[テトラヒドロ-5-(ヒドロキシメチル)-2-フラン]-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオンを得た。得られたものを無水エタノール溶液から再結晶して1.49gの精製物を得た。得られた本精製物はシス体・トランス体の混合物であり、更に精製物をシリカゲル薄膜クロマトグラフィーにより分離した。

得られたシス(D, L)体の物性測定値は以下のとおり。

TLC(CHCl₃:EtOH=9:1)

Rf=0.46

UV: λ(MAX) 265nm

場合と同様にしてシリカゲル薄膜クロマトグラフィーにより行った。得られたシス(D, L)体の特性測定値は以下のとおり。

TLC(CHCl₃:EtOH=9:1)

Rf=0.35

UV: λ(MAX) 273nm

¹H-NMR(DMSO-d₆)

δ: 1.6~2.3(4H)、3.6~3.7(2H)、4.0(1H)、5.0(1H)、5.9(1H)、8.3(1H)、11.7(1H)

(効果)

以上説明してきたように、本発明の製法は従来の方法に比べて高価な出発物質を必要とすることなく簡易な工程で容易に好収率で2',3'-ダイデオキシピリミジン誘導体を製造することができる。

¹H-NMR(DMSO-d₆)

δ: 1.6~2.4(4H)、1.8(3H)、3.5~3.6(2H)、3.9(1H)、5.0(1H)、5.9(1H)、7.7(1H)、11.7(1H)

実施例4

5-フルオロ-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン1.3gとヘキサメチルジシラゼン及び少量の硫酸アンモニウムとを反応させて得られた化合物2,4-ビス[(トリメチルシリル)オキシ]-5-フルオロピリミジンと、2,3-ジヒドロフラン-2-メタノールベンゾエイト2gをジクロロエタン50mlに溶解し、次いで、塩化第二スズ0.6mlを添加し、室温で5時間攪拌しながら反応させた。以下実施例2と同様にして処理することにより式[V]により表わされる化合物の一種である5-フルオロ-1-[テトラヒドロ-5-(ヒドロキシメチル)-2-フラン]-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオンを得た。シス体・トランス体の分離も実施例2の

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.